



Звичне невиношування: час змінювати звички



Проф. І. А. Жабченко

- **ДУ “Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України”**
- **Полтава, 8 грудня 2017 р.**
-

Звичне невиношування (звичний викидень) – це...

• N 96 за МКХ-10

• ...наявність в анамнезі жінки **3** та більше самовільних викиднів поспіль у термінах вагітності до 22 тижнів

• *ВООЗ*

• ...наявність в анамнезі жінки **2** та більше самовільних викиднів поспіль у термінах вагітності до 22 тижнів

• *American Society for Reproductive Medicine, 2015*

• **!+** Введено терміни “вторинний звичний викидень”- якщо серії цих епізодів передувала нормальна успішна вагітність, якщо ні - “первинний звичний викидень”

• *Клінічний протокол з акушерської допомоги
“Невиношування вагітності”,*

• *Наказ МОЗ України № 624 від 03.11.2008 р.*

Звичка І: “Період спокою” після викидня

- Оптимальний час для настання нової вагітності – період **3-6 місяців після СА**

- В цей час суттєво нижчею є частота повторного СА, ектопічної вагітності, ПП, гіпотрофії плода, КР та індукованих пологів

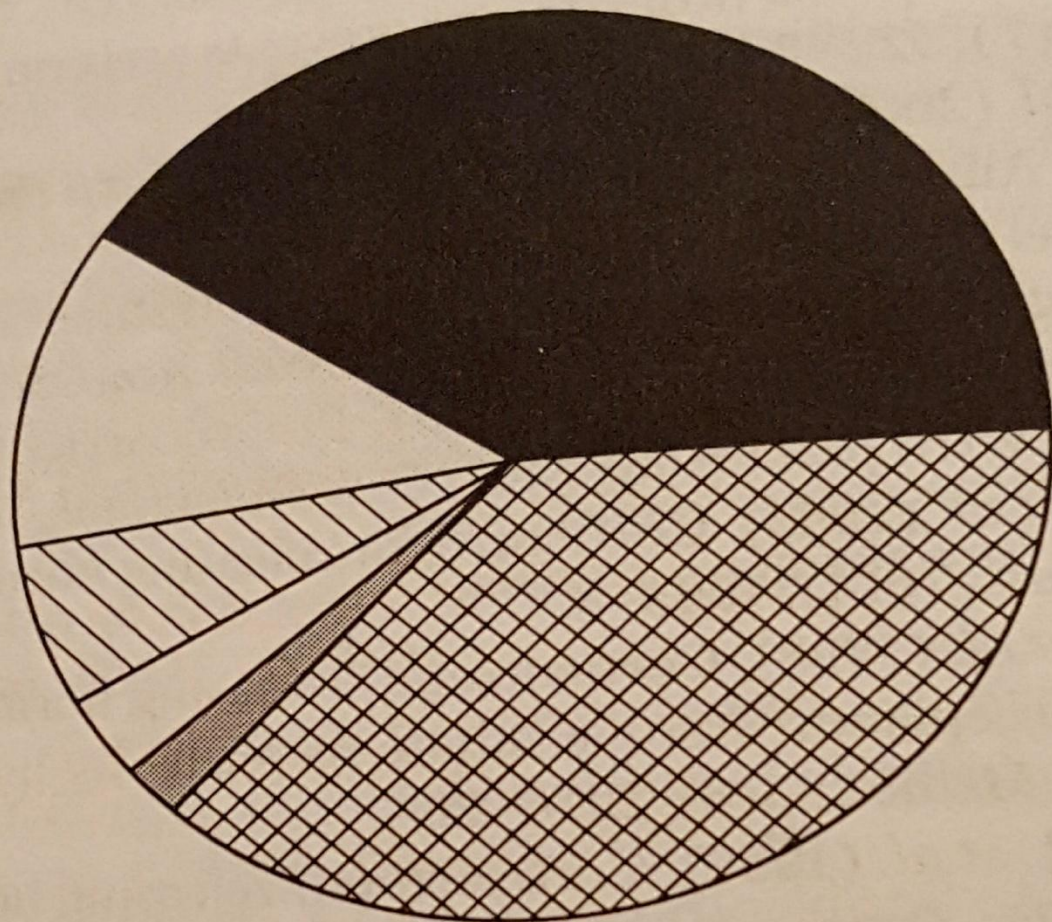
• Love E.R. et al., Scotland, 2010

- **Немає доведеного зв'язку несприятливих результатів вагітності** як зі скороченням інтервалу між СА та новим зачаттям **до 3 міс.**, так і з його подовженням **до 6 міс.**

• Wong L.F. Et al., 2015

Звичка II, або що змінилося в наших уявленнях щодо етіології ЗН?

- **Частота ЗН** – 0,6-2,3%
- **Причина** $\approx$ 50% ЗВ невідома: генетичні (**13%**), анатомічні (**10-15%**), ендокринні, імунні, інфекційні чинники, “чоловічий фактор”...
- **Негативні впливи**: паління, алкоголь, наркоманія, низький соціально-економічний статус, дефіцит/надлишок маси тіла, стрес
- АФС – у **15%** жінок зі ЗН
- Більшість *спорадичних* ранніх втрат вагітності пов'язано з хромосомними аномаліями плода і не є ознаками проблем в організмі жінки
- **Вік жінки**:
 - після 1 раннього СА **70-80%** молодих здорових жінок мають сприятливий прогноз щодо наступної вагітності;
 - після 40 років – сприятливий прогноз мають лише **30%**.
- З кожною наступною втратою вагітності прогноз погіршується на **5-10%**
- Вірогідність народження живої дитини у жінок зі ЗН навіть після ретельного обстеження та прегравідарної підготовки складає не більше **60%!**



- | | |
|------------------------------|--|
| ■ Неимплантированные | ▨ Другие врожденные дефекты |
| □ Ранняя гибель плода | ▤ Малая масса для данного срока гестации |
| ▧ Преждевременные роды | |
| ▩ Рождение здорового ребенка | |

Рис. 1. Судьба оплодотворенной яйцеклетки человека



**Що робити після
самовільного аборту?**

Протоколи обстеження при звичному невиношуванні вагітності

RCOG – Королівський коледж акушерства та гінекології

ASRM – Американське товариство репродуктивної медицини

ESHRE – Європейське товариство репродукції людини та ембріології

Дослідження або лікування	Протокол RCOG	Протокол ASRM	Протокол ESHRE
Каріотипування батьків	Не рекомендується	Рекомендується	Рекомендується
Каріотипування плода	Рекомендується	Рекомендується	Потрібні дослідження
Дослідження порожнини матки	Рекомендується	Недостатньо доказів	Рекомендується
Резекція перетинки матки	Недостатньо доказів	Потрібно розглянути	-/-
Дослідження АФС (АФА и ВАК)	Рекомендується	Рекомендується	Рекомендується
Лікування АФС з використанням гепарину та ацетилсаліцилової кислоти (Аспірину*)	Рекомендується	Рекомендується	Недостатньо доказів
Дослідження лютеїнової фази	-/-	Не рекомендується	Недостатньо доказів, потрібні дослідження
Терапія ХГЛ	Недостатньо доказів	-/-	-/-
Дослідження на БВ	Рекомендується при втратах у II триместрі	Не рекомендується	Рекомендується
Терапія антикоагулянтами при вродженій тромбофілії	Недостатньо доказів	-/-	Недостатньо доказів
Дослідження функції щитовидної залози	-/-	Рекомендується	Рекомендується
Тест на толерантність до глюкози	-/-	-/-	Рекомендується
Визначення рівня пролактину	-/-	Рекомендується	-/-
Дослідження на TORCH-інфекції	Не рекомендується	Не рекомендується	Не рекомендується

Дослідження або лікування	Протокол RCOG	Протокол ASRM	Протокол ESHRE
Аллоімунне тестування	Не рекомендується	Не рекомендується	Недостатньо доказів
Імунотерапія	Не рекомендується	Не рекомендується	Недостатньо доказів
Психологічна підтримка	Недостатньо доказів	Рекомендується	Рекомендується
Дієта, відмова від паління та алкоголю	-/-	-/-	Рекомендується
Терапія фолієвою кислотою при гіпергомоцистеїнемії	-/-	-/-	Недостатньо доказів
Прийом вітамінів	-/-	-/-	Не рекомендується
Терапія глюкокортикоїдами	Не рекомендується	Не рекомендується	Не рекомендується

Що робити після самовільного аборту?

.Ключові рекомендації

- .Прегравідарна підготовка жінок зі ЗН в анамнезі має бути комплексною та включати:**
- .Генетичне обстеження:** починаючи з 2 СА, слід проводити каріотипування залишків плодового яйця та медико-генетичне консультування пари
- .Рутинне призначення препаратів прогестерону** у II фазу кожного МЦ до зачаття та впродовж гестації задля покращення репродуктивних результатів
- .Корекція “чоловічого фактору”:** залучення до репродуктивної реабілітації подружжя уролога-андролога дозволяє **знижити частоту ранніх СА у 3 рази, ВВР – у 4 рази, ПС – на 6 %**
- .Корекція психоемоційних порушень** у подружньої пари із залученням психолога/психотерапевта

Що робити після самовільного аборту?

**•Корекція анатомічних дефектів жіночих
репродуктивних органів**

•Діагностика поза вагітністю: УЗД, гістероскопія,
гістеросальпінгографія

•Хірургічне лікування: видалення в/м перетинок,
сінехій, поліпів, лейоматозних вузлів, що
деформують порожнину матки, - значно покращує
результат наступної вагітності (*Jaslow C.R., Kuttan
W.H., 2013*); видалення гідросальпінксу та
міжм'язевої міоми понад 4 см в діаметрі

Звичка III, або як розібратися в АФС та спадкових тромбофіліях при ЗН?

- АФС – поєднання несприятливого закінчення вагітності або тромбозу (венозного/артеріального) з підвищенням титру АФАТ (вовчакового АГ, АТ до кардіоліпіну та β 2-глікопротеїну-1)**
- АФС – одна з найважливіших причин ЗН, що піддається корекції!**
- Діагноз АФС - лише за наявності 1 клінічного та 1 лабораторного критеріїв (Австралійські критерії, 2006)**
- Діагноз АФС – показання до консультації гематолога**

Критерії діагностики АФС

Клінічні критерії:

- судинний тромбоз в анамнезі,
- НВ - (а) **1/більше втрата вагітності від 10 тиж.** з підтверженою нормальною морфологією плода, або
- (б) **1/більше ПП від 34 тиж.** з нормальною морфологією новонародженого в результаті тяжкої ПЕ, Е, ПН, або
- (с) **3/більше СА до 10 тиж.** за виключення анатомічних, гормональних та генетичних причин НВ

Лабораторні критерії

- Виявлення 1 з маркерів (двічі з інтервалом не менш 12 тиж.):
 - Вовчаковий антикоагулянт** у плазмі крові, або
 - Помірний/високий титр **антикардіоліпінових АТ** (IgG/IgM) у сироватці/плазмі крові, або
 - АТ до В2-глікопротеїну-1** (IgG/IgM) сироватці/плазмі крові
- .

Медикаментозні рекомендації щодо лікування АФС

.Необхідно:

**.Комбінація
низькомолекулярного
гепарину з низькими
дозами
ацетілсаліцилової
кислоти – дозволяє
знижити ризик втрати
вагітності на 54%**

.Не потрібно:

**.Монотерапія
ацетілсаліциловою
кислотою (ефективність
не доведено)
.Преднізолон
(не покращує результат
вагітності, підвищує
ризик гестаційної АГ та
ГЦД)**

Тактика щодо спадкових тромбофілій та їх зв'язок зі ЗН

- .Рутинний скринінг не проводять!**
- .Обстеження слід проводити жінкам з:**
 - .родичами 1 лінії ТФ високого ризику;**
 - .якщо в анамнезі є ідіопатичний АТ в молодому віці, ідіопатична ВТЕ, епізоди ВТЕ після помірних чинників ризику, понад 3 втрати вагітності до 10 тиж. 1/більше після 10 тиж., ПЕ. ЗРП, ПВНРП**
- .ТФ високого ризику:** гомозиготні мутації генів G1691A (Фактору V, лейденська мутація) та G20210A (фактору II, протромбіну) та їх поєднання
- .Мутації в генах фолатного циклу MTHFR, MTR, MTRR** асоційовані з порушенням метаболізму фолатів та розвитком ГГЦ, що само по собі може підвищувати ризик тромбозів та акушерських ускладнень - при їх виявленні показане застосування препаратів з **ФК, вітамінами B6 та B12**

Дотація вітамінів та мікроелементів

- **Фолати** - призначення є обов'язковим впродовж 3 міс. преконцепційного періоду та I триместру вагітності!
- Оптимальним є призначення фолатів у складі фолатвмісних комплексів у дозі **400-800 мкг/добу**
- Призначення високих доз ФК (1000 мкг та більше) без показань впродовж тривалого часу підвищує ризик злоякісних пухлин та неврологічних ускладнень!
- Призначення ФК статевому партнеру: кожні **100 мкг** ФК щоденно знижують частку аномальних сперматозоїдів на **3,6%**

Дотація вітамінів та мікроелементів

- **Йод** – на етапі планування вагітності не менш **150 мг/добу** (у складі мінерально-вітамінних комплексів), чоловікам - 100мкг/добу впродовж 3 міс.
- В ендемічних за йоддефіцитом районах – **300 мкг/добу**
- **Залізо** – призначається на підставі оцінки показників червоної крові та айрон-статусу.
- При прихованому/явному дефіциті заліза в преконцепційний період призначається його дотація в дозі **60мг/тиждень**
- **Вітамін D** – для профілактики дефіциту віт.D – 600-800 МО віт.D/добу, при настанні вагітності – 800-1200 МО/добу (при концентрації в крові менш 75 нмоль/л, або 30 нг/мл)

Гесталідер®

НАИБОЛЕЕ ВАЖНЫЕ
ВИТАМИНЫ И МИКРОЭЛЕМЕНТЫ
ДЛЯ БЕРЕМЕННЫХ В I ТРИМЕСТРЕ
И ПЛАНИРУЮЩИХ БЕРЕМЕННОСТЬ ЖЕНЩИН



ДЕЙСТВУЮЩЕЕ
ВЕЩЕСТВО

КОЛИЧЕСТВО
В 1 ТАБЛЕТКЕ

ДЕЙСТВИЕ



Йод

225 мкг

предотвращает
врожденные
аномалии, умственную
отсталость



Фолиевая кислота

400 мкг

предотвращает
пороки развития
на ранних сроках
беременности



Витамин В12

2,5 мкг

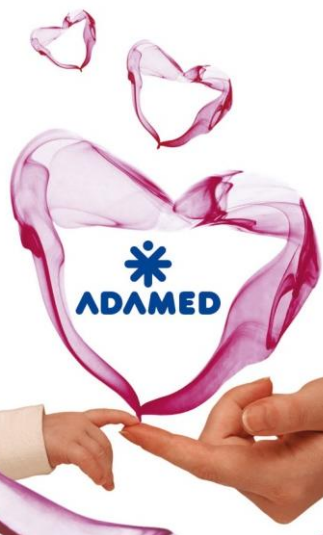
предотвращает
задержку
внутриутробного
развития плода



Железо

21 мг

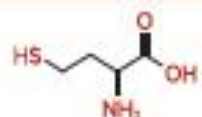
предотвращает
анемию
у беременных



**ТОЛЬКО В ГЕСТАЛИДЕРЕ СОДЕРЖАНИЕ ЙОДА
СООТВЕТСТВУЕТ СУТОЧНОЙ ПОТРЕБНОСТИ
БЕРЕМЕННОЙ ЖЕНЩИНЫ**



СИНЕРГИЗМ ФК И ВИТАМИНА В₁₂



ГОМОЦИСТЕИН

ГЕНЕРАЛИЗОВАННАЯ МИКРОАНГИОПАТИЯ
НАРУШЕНИЕ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОГО
КРОВООБРАЩЕНИЯ



Фолиевая кислота и витамин В₁₂ являются синергистами друг для друга. Реакции метилирования ДНК, происходящие с участием В₁₂, способствуют обезвреживанию гомоцистеина¹



Потребление ФК в дозировке 400 мкг/сут снижает уровень гомоцистеина на 20%²

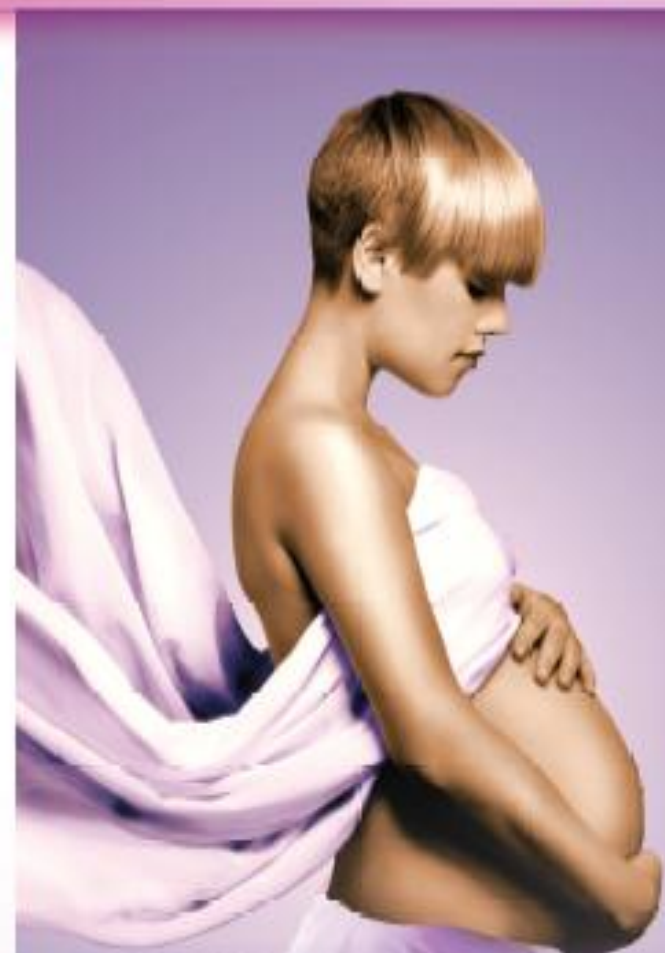


Дополнение фолиевой кислоты витамином В₁₂ приводит к дополнительному снижению гомоцистеина на 7%²



1. Веропотаевы П.Н., Веропотаевы Н.П. Изучение эффективности витаминно-минерального комплекса «Гесталидер» во время беременности / Сборник научных трудов Ассоциации акушеров-гинекологов Украины, 2015.
2. Homocysteine Lowering Trialists' Collaboration. Dose-dependent effects of folic acid on blood concentrations of homocysteine: a meta-analysis of the randomized trials. Am J Clin Nutr. 2005 Oct;82(4):806-12.

Гесталидер®



Корекція інфекційної складової ЗН

- **Діагностика:** ПЛР, бактеріологічні та бактеріоскопічні методи, пайпель-біопсія ендометрію
- **Лікування виявленого хронічного ендометриту:**
 - етіотропна терапія з елімінацією збудника
 - відновлення морфофункціонального потенціалу ендометрію
- **При автоімунному ХЕ:**
 - знизити активність запалення (НПЗЗ)
 - відновити рецептивність та імунну відповідь ендометрію (естрогени/гестагени)
 - покращити кровообіг в органах малого тазу (фізіо- та бальнеотерапія)
- **Цервіцит** – у **27%** випадків призводить до ендометриту, тому підлягає етіотропній терапії (найчастіше – *Ureaplasma ur.*, *Mycoplasma hom.*, *Chlamydia tr.*; рідше – збудники токсоплазмозу, кору, краснухи, вірус простого герпесу, ЦМВ, віруси Коксаки та *Listeria monocytogenes*)

Корекція ендокринних порушень при ЗН

- **Рутинне призначення препаратів прогестерону у II фазу кожного МЦ до зачаття та впродовж гестації задля покращення репродуктивних результатів**
- **Мікронізований прогестерон (Лютеїна) не пригнічує овуляцію та не перешкоджає настанню вагітності!**
- **Мікронізований прогестерон (Лютеїна) під час прегравідарної підготовки у жінок зі ЗН призначають сублінгвально/ інтравагінально по 200-300 мг/добу з 17 до 26 дня МЦ**
- **При настанні вагітності препарат продовжують призначати інтравагінально в дозі 200-400 мг/добу до 34 тиж. (після 22 тиж. - при високому ризику ПП)**

Відсутність порушень з боку печінки при сублінгвальному та вагінальному застосуванні Лютеїни

Показники біохімічного профілю ($M \pm s$)

Показник	Схема лікування	До лікування	6 місяців терапії	3 місяці після терапії
АСТ (Од/л)	Лютеїна 50 мг × 4 рази Сублінгвально	25,47 ± 12,23	19,98 ± 10,21	28,40 ± 10,41
	Лютеїна 100 мг × 2 рази Вагінально	26,87 ± 10,12	21,43 ± 9,98	20,84 ± 11,12
Р		> 0,05	> 0,05	> 0,05
АЛТ (Од/л)	Лютеїна 50 мг × 4 рази Сублінгвально	22,47 ± 8,54	20,98 ± 7,28	19,14 ± 8,91
	Лютеїна 100 мг × 2 рази Вагінально	29,77 ± 8,25	20,41 ± 9,86	20,24 ± 8,14
ЛФ (Од/л)	Лютеїна 50 мг × 4 рази Сублінгвально	92,30 ± 8,14	81,14 ± 9,02	84,52 ± 7,32
	Лютеїна 100 мг × 2 рази Вагінально	95,24 ± 8,05	90,11 ± 7,92	87,87 ± 7,61
Р		> 0,05	> 0,05	> 0,05

Чому концентрація прогестерону у плазмі важлива?

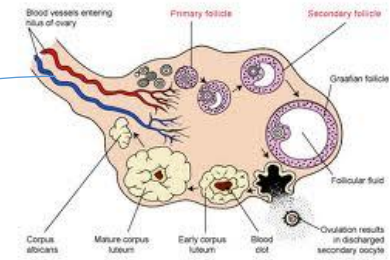
Сублінгвальний прогестерон дублює фізіологію!

Екзогенний прогестерон



Прямий транспорт у матку,
омінаючи печінковий метаболізм

Ендогенний прогестерон



Жовте тіло яєчника

Фізіологічні ефекти
ендогенного прогестерону



Лютеїна сублінгвально

Повторює фізіологічні
ефекти прогестерону за його нестачі



Унікальність вагінальної таблетки Лютеїна 200 мг!

«При прийманні Лютеїни 200 мг вагінально **стабільна концентрація** прогестерону може підтримуватися **протягом 24 годин**, що робить цю форму унікальною та достатньо зручною в користуванні».



- ✓ Початок дії через 2 години
- ✓ Стабільна концентрація протягом доби
- ✓ Ефект первинного проходження через матку

Втрата «еволюційної» функції піхви



Кисле середовище піхви рН 3,5–4,5 виконує роль «еволюційного фільтра», тобто подолати кислотний бар'єр може тільки **найбільш рухливий і здоровий сперматозоїд**.

Якщо відбувається олужнення піхви, ця функція втрачається — і яйцеклітину може запліднити і **неповноцінний сперматозоїд**.

Лютеїна — вагінальна форма розроблена з урахуванням нормального рН піхви (містить підкислювальний компонент) і **підтримує рН у нормі** для розвитку лактофлори¹

1. Інструкція із застосування препарату Лютеїна, таблетки вагінальні.

Звички IV,V,VI..., або чого слід уникати при веденні жінок зі ЗН

- Слід уникати **необг'рунтованих та невиправданих призначень** без особливих показань (додаткові обстеження, медикаментозні препарати тощо)
- При збалансованому раціоні харчування слід уникати призначення **харчових добавок та інших фортифікаторів аліментарного статусу**
- Слід уникати **поліпрагмазії** – *призначення одночасно 5 та більше препаратів* потребує **консультування клінічного фармаколога!**
- Не слід проводити т.з. **“профілактичну” санацію піхви** без лабораторного підтвердження вагініту/БВ.

